Aus dem Anatomischen Institut der Universität Würzburg
Lehrstuhl: Prof. Dr. T.H. SCHIEBLER

Die postnatale Entwicklung des Oberflächenepithels des Rattenovars[+]

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Willibald Beck

aus Münnerstadt

Würzburg, den 6.12.79

1980

[+]Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 105)

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Würzburg
Lehrstuhl: Prof. Dr. T.H. SCHIEBLER

Die postnatale Entwicklung des Oberflächenepithels des Rattenovars[+]

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Willibald Beck

aus Münnerstadt

Würzburg, den 6.12.79

[+]Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 105)

Referent: Prof. Dr. Karl-Hermann Korfsmeier

Korreferent: Prof. Dr. T.H. Schiebler

Dekan: Prof. Dr. Karl-Heinrich Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 26.2.1980

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

Gliederung

Einleitung

Material und Methoden

Ergebnisse

Diskussion

Zusammenfassung

Abbildungen und Legenden

Literatur

Einleitung

Das Epithel an der Oberfläche des Ovars unterscheidet sich vom übrigen Peritonealepithel während der Entwicklung durch temporäre Mehrschichtigkeit (GONDOS 1969, MOSSMAN und DUKE 1973) und beim erwachsenen Tier durch größere Zellhöhe und höhere Aktivität hydrolytischer Enzyme (MOTTA et al. 1971, BJERSING und CAJANDER 1974 a, b, c, d; CAJANDER und BJERSING 1975, 1976). Die Bedeutung dieser Besonderheiten ist noch weitgehend unklar und die Umwandlung des Epithels von der Mehrschichtigkeit zur Einschichtigkeit während der ersten postnatalen Lebenswochen wurde bisher nicht zusammenhängend untersucht (vgl. WEAKLY 1969, GONDOS 1969). Hiermit beschäftigt sich vorliegende Arbeit. Untersuchungsobjekt ist die Ratte. Verwendet werden lichtmikroskopische, elektronenmikroskopische und ultracytochemische Methoden. Das Ziel der Arbeit ist es, Aussagen über die Aufgaben des Oberflächenepithels des Ovars während der postnatalen Entwicklung der Ratte zu machen. Zu berücksichtigen ist hierbei, daß postnatal im mehrschichtigen Oberflächenepithel des Ovars Oocyten vorkommen.

Material und Methoden

Untersucht wurden die Ovarien von 70 weiblichen Wistar-Ratten eigener Zucht im Alter von 0 bis 49 Tagen (je 1 Tier im Alter von 13, 15, 23, 24, 25, 26, 34, 36, 39, 42, 44, 46 Tagen, je 2 Tiere im Alter von 4, 14, 19, 20, 22, 28, 30, 32, 38, 40, 48, 49 Tagen, 3 Tiere im Alter von 2 Tagen, je 4 Tiere im Alter von 0, 8, 10, 18 Tagen, 5 Tiere im Alter von 12 und 7 Tiere im Alter von 6 Tagen). Die Tiere erhielten Altromin ^{R} Standard-Diät und Wasser ad libidum; Haltung bei $22\pm2^{o}C$ und 12stündigem Hell-Dunkel-Wechsel; Tötung durch Dekapitation bis zum 10. LT ohne, danach mit Äthernarkose.

Semidünnschnitte und Elektronenmikroskopie: Aus der Oberfläche des Ovars wurden Stücke mit ca. 1 mm Kantenlänge herausge-

schnitten und in 3% Glutaraldehyd (in 0,1 M Phosphatpuffer; pH 7.4) bei +4°C 2 Stunden fixiert. Nachfixierung in 1% Osmiumtetroxyd (in 0,1 M Phosphatpuffer). Entwässerung in aufsteigender Alkoholreihe und Aceton bei +4°C, anschließend Einbettung in Durcupan R. Semidünnschnitte (1-2 Mikron) wurden mit 1% Jodsäure vorbehandelt und dann mit 1% Methylenblau in 1% Borax-Lösung und 1% Azur II in Aqua dest. (1:1) über der Gasflamme etwa 10 sec gefärbt. Ultradünnschnitte mit Porter-Bloom-Ultramikrotom; Kontrastierung in Uranylacetat und Bleicitrat (REYNOLDS 1963).

Ultracytochemie: Immersionsfixierung in 3% Glutaraldehyd (in 0,1 M Cacodylatpuffer; pH 7.4) bei +4°C 2 Stunden. Anfertigung von ca. 70 Mikron dicken Scheiben mit dem Tissue-Sectioner nach SMITH und FARQUAR (TC-2 Sorvall). Nachweis der sauren Phosphatase modifiziert nach ERICSSON und TRUMP (1965): Vor dem Filtrieren des Inkubationsmediums Zusatz von 5% DMSO. Nachfixierung, Entwässerung, Einbettung und Ultradünnschnitte wie für die normale Elektronenmikroskopie. Es wurden kontrastierte und unkontrastierte Ultradünnschnitte untersucht.

Elektronenmikroskopie: ZEISS EM 9A.

Ergebnisse

1. und 2. Lebenstag

Das Ovar der neugeborenen Ratte wird von einem mehrschichtigen iso- bis hochprismatischen Epithel bedeckt, von dem einzelne Epithelzapfen ins Stroma des Ovars reichen (Abb. 1). Abgegrenzt werden Epithel- und Zellstränge von der Rindenschicht des Ovars durch eine elektronenmikroskopisch erkennbare Basallamina. Eine zusammenhängende Tunica albuginea, wie sie später vorkommt, ist unmittelbar nach der Geburt noch nicht vorhanden. Seitlich, an der Grenze zum Mesovar und zur Bursa ovarica, in die das Ovar eingesenkt ist, geht das mehrschichtige Epithel des Ovars abrupt in das einschichtig flache Meso-

thel des übrigen Peritoneum über, das auch in der Folgezeit keine Veränderung durchmacht.

Elektronenmikroskopisch läßt sich das mehrschichtige Epithel an der Oberfläche des Ovars in eine oberflächliche und eine tiefe Lage gliedern. In der oberflächlichen Lage ist der Kontakt zwischen den Zellen auf Fortsätze beschränkt, an deren Berührungsstellen gap junctions vorkommen. Zwischen den Zellen befinden sich weite Interzellularspalten, die von einer elektronenmikroskopisch sichtbaren amorphen Substanz ausgefüllt sind und in die Mikrovilli hineinragen. Freie Verbindungen zwischen den Interzellularräumen und dem Peritoneallumen haben wir nicht beobachtet.

An der dem Peritoneallumen zugewandten Oberfläche weisen die Epithelzellen unregelmäßige Cytoplasmafortsätze unterschiedlicher Größe auf. Vereinzelt kommen auch Kinocilien vor, deren Basalkörperchen fast regelmäßig in der Nähe eines Golgi-Feldes liegt.

Das Cytoplasma der Epithelzellen - in der oberflächlichen und in der tiefen Schicht - enthält zahlreiche längliche Mitochondrien vom Crista-Typ. Sie stehen oft in engem Kontakt mit dem spärlich vorhandenen rauhen endoplasmatischen Retikulum. Freie Ribosomen sind im ganzen Cytoplasma der Epithelzellen verteilt und auch in den Cytoplasmaausstülpungen anzutreffen. Der Golgi-Apparat, der fast immer gut ausgebildet ist und oft mehrfach vorkommt, liegt bald apikal, bald basal. In unmittelbarer Nähe des Golgi-Feldes wird gelegentlich glattes endoplasmatisches Retikulum gefunden. Alle Zellen weisen zahlreiche pinocytotische Bläschen auf, die in den Zellen der oberflächlichen Schicht reichlicher vorkommen und vor allem unter den den Interzellularräumen zugewandten Oberfläche liegen. Ferner enthalten alle Zellen Vakuolen verschiedener Größe sowie Fetttropfen. Gelegentlich sind autophagische Vakuolen mit Resten von Zellorganellen zu sehen.

Oberhalb des Epithels werden vereinzelt, aus dem Verband gelöste, isoliert liegende Epithelzellen angetroffen, deren Zellkerne blasig aufgetrieben sind und deren Cytoplasma vakuolig degeneriert ist.

In der tiefen Schicht des Oberflächenepithels sind die Zellen durch ineinander verschlungene Cytoplasmafortsätze eng miteinander verbunden. Weite Interzellularräume fehlen. Basal kommen längere Zellausläufer vor. Unter der der Basallamina und der Tunica albuginea zugewandten Seite kommen außer pinocytotischen Bläschen kleine Gruppen membranumschlossener dunkler Körperchen unterschiedlicher Größe vor. Oft liegen diese Granula in den Zellausläufern.

Beim ultracytochemischen Nachweis der sauren Phosphatase tritt Reaktionsprodukt in den Cisternen und Vesikeln des Golgi-Feldes in nahezu allen Zellen des Oberflächenepithels sowie der Fibroblasten der Tunica albuginea auf. Außerdem ist das Enzym in autophagischen Vakuolen zu finden. Zusätzlich tritt eine kräftige Reaktion im Cytoplasma der basalen Zellen auf, besonders in den Zellausläufern, die zur Basallamina weisen. Ein Teil der hier gelegenen dense bodies reagiert positiv. Manche Cytoplasmaausläufer sind als Ganzes mit Reaktionsprodukt gefüllt.

Gelegentlich kommen im Oberflächenepithel des Ovars Oocyten vor, häufiger und in Verbänden in den Zellsträngen. Zwischen Oocyten und Epithelzellen befindet sich in keinem Fall eine Basallamina. Vielmehr treten die Epithelzellen mit den Eizellen in unmittelbaren Kontakt und bedecken ihre Oberfläche lückenlos. Dabei nehmen die Epithelzellen eine flache Form an, die der der Follikelepithelzellen des Primordialfollikels ähnelt.

3.-20. Lebenstag

In dieser Periode verändert sich das Oberflächenepithel tiefgreifend. Eingeleitet werden diese Vorgänge dadurch, daß sich die Epithelzellstränge auflösen und das Oberflächenepithel -

etwa ab 5. Lebenstag - oocytenfrei wird. Bei der Auflösung der Epithelstränge bleiben die Oocyten ständig von benachbarten Epithelzellen umgeben, die nun das flache Follikelepithel der Primordialfollikel darstellen. Schließlich befinden sich alle Oocyten in der Rinde des Ovars, wo sie vom Follikelepithel umschlossen sind, das vom Oberflächenepithel und den aufgelösten Epithelzapfen stammt. Eizellen ohne umgebendes Epithel werden zu keiner Zeit beobachtet.

Sobald das Oberflächenepithel frei von Eizellen ist, schließen Bindegewebszellen von der Seite die durch Auflösung der Epithelstränge entstehenden Lücken der Tunica albuginea; gleichzeitig beginnt der Abbau der Mehrschichtigkeit im Oberflächenepithel (Abb. 2). Dabei erfolgt die Epithelreduktion nicht überall gleichmäßig. Über sich entwickelnden Primärfollikeln (nach dem 6. Lebenstag) und Tertiärfollikeln (nach dem 10. Lebenstag) wird das Epithel sehr bald einschichtig. Außerdem wird die Oberfläche des Ovars durch die Vorwölbung der Follikel uneben. Es treten zwischen sich vorwölbenden Follikeln flache Falten auf, in denen das Oberflächenepithel länger mehrschichtig bleibt. Vor allem gilt dies für das Übergangsgebiet zum Mesovar. Bis zum 18. postnatalen Lebenstag ist das Epithel an der Oberfläche des Ovars nahezu überall einschichtig. An der dem Peritoneallumen zugewandten Oberfläche des Epithels kommen dann viele Mikrovilli vor und in den Interzellularspalten findet sich regelmäßig eine elektronendichte amorphe Substanz (Abb. 3).

Während des Abbaus der Mehrschichtigkeit werden zahlreiche Zellen und Zellfragmente des Oberflächenepithels ins Peritoneallumen abgestoßen (Abb. 2). Die eliminierten Zellen, aber auch einige Zellen im Epithelverband zeigen Degenerationserscheinungen, z.B. extreme Dilatation des endoplasmatischen Retikulum, große vakuoläre Räume und Mitochondrienschwellungen, sowie eine Erweiterung der perinucleären Räume und Kernschwellung. Das Cytoplasma abgestoßener Zellen enthält große Lysosomen, die ultracytochemisch eine kräftige saure Phosphatasereaktion zeigen.

Die Veränderungen in der untersten Zellage des Oberflächenepithels betreffen vor allem die elektronendichten Granula im basalen Cytoplasma. Diese nehmen bis zum Ende der 2. Lebenswoche zu, so daß sie teilweise das der Basallamina zugewandte Cytoplasma und die Zellfortsätze ausfüllen (Abb. 4). Danach vermindert sich die Zahl der Granula, um schließlich unauffällig zu werden. Ultracytochemisch läßt sich in den meisten Granula saure Phosphatase nachweisen (Abb. 5). In der 3. Lebenswoche nehmen die Cytoplasmaausläufer der Epithelzellen zur Tunica albuginea hin ab, so daß über weite Strecken die basale Seite des Epithels glatt ist. Sie weist eine gut entwickelte Basallamina auf. Die Glättung an der basalen Seite des Oberflächenepithels erfolgt eher in den Gebieten mit einschichtigem Epithel (über Sekundär- und Tertiärfollikeln) als in den Falten.

21. Lebenstag und älter

Zu Beginn der 4. Lebenswoche sieht das Epithel an der Oberfläche des Ovars wie bei erwachsenen Tieren aus. Es ist einschichtig-kubisch. Lediglich am Übergang zum Mesovar und in Falten zwischen sich vorwölbenden Follikeln liegen vereinzelt Zellen übereinander und sind hochprismatisch. Die kubischen Zellen liegen dicht nebeneinander und haben ein dunkles Cytoplasma. Eingelagert sind einzelne helle degenerierende Zellen, die offenbar später abgestoßen werden. Die Lücken, die durch Zellextrusionen entstehen, werden schnell von Nachbarzellen geschlossen. Über wachsenden Follikeln dehnt sich das Oberflächenepithel; besonders über der Kuppe reifer Follikel sind die Epithelzellen flach und hell und zeigen Veränderungen wie abgestoßene Zellen.

Zur Peritonealhöhle hin treten an der Oberfläche der Epithelzellen immer mehr Mikrovilli auf. In den relativ weiten Interzellularräumen ist eine amorphe Substanz zu beobachten. Die Verzahnung zwischen den Nachbarzellen ist auch bei den geschlechtsreifen Tieren auf die unteren Abschnitte der Epithelzellen beschränkt. Vor der Tunica albuginea sind die Oberflächenepithelzellen durch eine Basallamina getrennt. Mitochon-

drien und rauhes endoplasmatisches Retikulum der Epithelzellen weisen keine Veränderungen gegenüber früheren Stadien auf. Der Golgi-Apparat liegt meist supranucleär. Myelinfiguren und Fetttropfen sind selten. Granula mit saurer Phosphatasereaktion kommen nur gelegentlich vor; bei älteren Tieren trifft man vereinzelt basal gelegene Granula mit dichtem Inhalt und saurer Phosphatasereaktion. Pinocytotische Bläschen finden sich auf der dem Peritoneallumen und den Interzellularspalten zugewandten Seite; am basalen Plasmalemm sind sie selten.

Diskussion

Soweit heute bekannt, ist das Oberflächenepithel des Ovars aller Säuger und anderer Vertebraten in der Embryonalzeit mehrschichtig (WATZKA 1957, FRANCHI et al. 1962, ODOR und BLANDAU 1969, ZAMBONI 1972, LANGMAN 1972, MOSSMAN und DUKE 1973). Die Höhe des Epithels zu dieser Zeit soll in funktionellem Zusammenhang mit der Einwanderung der Keimzellen stehen (GRÜNWALD 1942, GILLMAN 1948, WITSCHI 1948, CHIQUOINE 1954). Bei der Ratte hat nach unseren Beobachtungen die Oberfläche des Ovars auch noch nach der Geburt ein mehrschichtiges Epithel. Ähnliches gilt nach GONDOS (1969) fürs Kaninchen. Bemerkenswert ist für beide Spezies, daß postnatal von der Oberfläche Epithelstränge in die Tiefe ziehen, und daß sich sowohl in diesen als auch im mehrschichtigen Oberflächenepithel Oocyten befinden.

Der Abbau des mehrschichtigen Oberflächenepithels beginnt bei der Ratte in der 2. postnatalen Lebenswoche dann, wenn alle Eizellen das Epithel verlassen haben und eine durchgehende Tunica albuginea ausgebildet ist, die die Oocyten-haltigen Epithelstränge von der Oberfläche trennt. Die Epithelreduktion an der Oberfläche des Ovars erfolgt dadurch, daß Epithelzellen ins Peritoneallumen abgestoßen werden. Außerdem wandern einzelne Oberflächenepithelzellen mit den Oocyten in die Rinde des Ovars. Am 18. Lebenstag ist jedenfalls bei der Ratte das Epithel an der Oberfläche des Ovars fast nur noch einschichtig.

Etwas anders verhalten sich die Epithelstränge; sie sind in der Regel besonders reich an Oocyten, die z.T. in Nestern zusammen liegen. Die Epithelstränge lösen sich nämlich auf, wobei die Epithelzellen zusammen mit den Oocyten ins Stroma ovarii gelangen und dort das Follikelepithel der Primordial- und Primärfollikel bilden. Damit bestätigen wir die bereits von anderen Autoren vertretene Auffassung, daß die Follikelepithelzellen aus dem Oberflächenepithel des Ovars hervorgehen (ALLEN 1904, HARGITT 1925, HARTMANN 1926, BRAMBELL 1927, SCHRÖDER 1930, EVANS und SWEZY 1931, GRÜNWALD 1936, DUBREUIL 1942, LATTA und PETERSON 1944, GILLMAN 1948, OEHLER 1951, FRANCHI et al. 1962, WEAKLY 1969, LANGMAN 1972).

Alle Befunde, sowohl die eigenen als auch die der anderen Autoren sprechen dafür, daß zwischen Oocyten und dem Oberflächenepithel des Ovars enge Wechselbeziehungen bestehen. Mehrschichtig ist das Epithel nämlich nur solange es Eizellen enthält. In diesem Zusammenhang ist interessant, daß das ausgewachsene Weibchen des gestreiften Backenhörnchens (Tamias striatus) und des amerikanischen Maulwurfs (Scalopus aquaticus) dort an der Oberfläche des Ovars ein lokal begrenztes mehrschichtiges Epithel aufweist, wo gelegentlich intraepitheliale Eizellen vorkommen (MOSSMAN und DUKE 1973). Bei allen anderen untersuchten erwachsenen Tieren ist das Oberflächenepithel des Ovars einschichtig und oocytenfrei (SCHRÖDER 1930, WATZKA 1957, HARRISON 1962, GONDOS 1969, WEAKLY 1967, 1969; WISCHNITZER 1969, MOTTA et al. 1971, MOSSMAN und DUKE 1973, MOTTA 1974, BJERSING und CAJANDER 1974 a, b, c, 1975). Eine Ausnahme machen bei der Ratte das Übergangsgebiet zum Mesovar und kleine interfollikuläre Furchen, wo eine angedeutete zweite Zellage ohne Eizellen vorkommt. Gleiches gilt für die Fledermaus (Otomops martiensseni, KAYANJA und MUTERE 1975).

Eine andere Frage ist die nach der Bedeutung des Oberflächenepithels für die Eizellen und das Ovar. In erster Linie denken wir an nutritive Aufgaben. So haben wir z.B. beobachtet, daß sich die Epithelzellen direkt und lückenlos der Oberfläche der Oocyten anlegen, ohne daß eine Basallamina vorkommt. Möglicher-

weise erfolgt hier ein Stoffaustausch. Außerdem fallen im Oberflächenepithel Interzellularräume auf (vgl. GONDOS 1969, MOTTA 1974, CAJANDER und BJERSING 1975, 1976), die am 1. LT schmal sind und wenig amorphe Substanz enthalten, mit zunehmendem Alter aber weit werden und mit elektronendichtem Material gefüllt sind. Ähnliche Räume beobachtet WEAKLY (1969) und deutet sie als Transportschleusen für das Oberflächenepithel. Nach unserer Meinung enthalten die Interzellularräume Material, daß entweder von den Epithelzellen selbst produziert oder durch die Epithelzellen hindurch eingeschleust wird.

Für eine sekretorische Aktivität der Epithelzellen sprechen die basalen Granula sowie das Vorkommen größerer Golgi-Felder, die gerade bei jungen Tieren bevorzugt im basalen Cytoplasma in der Nähe der Granula liegen. Zu dieser Vorstellung passen gut Ergebnisse autoradiographischer Untersuchungen mit ^{3}H-Fucose, die für einen Transport von Mucopolysacchariden vom Oberflächenepithel in die Tunica albuginea und tiefere Schichten des Ovars sprechen (KORFSMEIER 1978).

Allerdings können die basalen Granula auch anders verstanden werden. Sie sehen den von UNSICKER (1971) in den vom Oberflächenepithel abstammenden ovariellen Markstrang- und Markschlauchzellen des Schweines beobachteten Granula und dense bodies sehr ähnlich. Außerdem haben die Granula dort wie bei uns eine bevorzugte Lokalisation im basalen Cytoplasma der untersten Zellschicht. UNSICKER (1971) bringt die Granula mit der Steroidproduktion in Verbindung, wie auch WEAKLY (1969) und MOTTA (1974) aufgrund elektronenmikroskopischer Befunde und des histochemischen Nachweises von Steroiddehydrogenase im Oberflächenepithel von Ovarien juveniler und geschlechtsreifer Säuger (HART et al. 1966, HADJIOLOFF et al. 1973) eine Produktion von Steroiden oder deren Vorstufen im Oberflächenepithel des Ovars für möglich halten. Wir können uns dieser Annahme jedoch nicht anschließen. Uns scheint der Zeitpunkt kurz nach der Geburt nicht dafür zu sprechen, daß hier Steroide produziert werden. Außerdem haben andere Autoren (LOMBARD und SCHEIP 1976) im Oberflächenepithel des Ovars keine Steroiddehydrogenase nachweisen können.

Ein Teil der basalen Granula dürften Lysosomen sein, da wir in ihrer Matrix ultracytochemisch saure Phosphatase nachweisen können. Im übrigen ist das Vorkommen von Lysosomen in sezernierenden Zellen nicht verwunderlich (vgl SMITH und FARQUHAR 1966); sie könnten auch hier der Steuerung der Sekretion dienen.

Für die vermuteten transepithelialen Austauschvorgänge zwischen Peritoneallumen, Epithelzellen und Interzellularräumen spricht das Vorkommen zahlreicher pinocytotischer Bläschen im Epithel sowie die zahlreichen Mikrovilli und Cytoplasmafortsätze an der Oberfläche des Epithels, die möglicherweise der Vergrößerung der Austauschfläche dienen. Auf keinen Fall scheinen jedoch direkte Beziehungen zwischen dem Peritoneallumen und den Interzellularräumen des Epithels zu bestehen. Überall dort, wo an der freien Oberfläche zum Peritoneallumen hin Epithelzellen bzw. deren Fortsätze einander berühren, haben wir gap junctions gefunden. Es wäre daher denkbar, daß das Oberflächenepithel Kontrollfunktionen für den überwiegend transzellulären Stoffaustausch mit dem Peritoneallumen ausübt.

Enge Wechselbeziehungen scheinen aber auch zwischen dem Oberflächenepithel und der Tunica albuginea bzw. dem Rindengebiet des Ovars zu bestehen. Besonders auffällig sind vor allem bei jungen Tieren die Cytoplasmafortsätze der basalen Epithelzellen zur Tunica albuginea sowie das Vorkommen zahlreicher pinocytotischer Bläschen in Membrannähe sowie dichter Granula und Lysosomen.

Zusammenfassend ergibt sich, daß das mehrschichtige Oberflächenepithel des Ovars und die Zellstränge bei der Ratte während der prä- und postnatalen Entwicklung der Aufnahme und Ernährung der Eizellen dienen. Die hierfür erforderlichen Substanzen werden von den Epithelzellen aus dem Peritoneallumen aufgenommen und den Eizellen entweder transzellulär oder über Interzellularspalten zugeführt. Die Epithelzellen scheinen uns jedoch nicht nur eine passive Funktion auszuüben, sondern, je-

denfalls in den tieferen Schichten - wo auch die Eizellen liegen - durch Sekretion eigener Stoffe zur Ernährung der Eizellen beizutragen. In der 2. Lebenswoche verlassen die Eizellen das Oberflächenepithel des Ovars und die Epithelzapfen lösen sich auf. Dabei verlieren jedoch die Eizellen den Kontakt mit Epithelzellen nicht. Vielmehr gelangen Epithelzellen mit in die Rinde des Ovars. Die Epithelzellen umlagern dann die Eizellen und werden zu Granulosazellen. Sobald die Eizellen das Oberflächenepithel verlassen haben, verliert dieses seine Mehrschichtigkeit und zwar dadurch, daß die Epithelzellen ins Peritoneallumen abgestoßen werden. Gegen die Rinde des Ovars wird das Epithel durch eine Tunica albuginea abgesetzt. Somit macht das Oberflächenepithel des Ovars postnatal einen Funktionswandel durch. Beim geschlechtsreifen Tier spielt das einschichtige Oberflächenepithel eine Rolle bei der Ovulation, insofern es durch Bildung und Ansammlung von hydrolytischen Enzymen (BYSKOV 1969, BJERSING und CAJANDER 1974 c, d; CAJANDER und BJERSING 1976) die Ruptur des Follikels vorbereitet. Sowohl während der prä- und postnatalen Entwicklung als auch beim erwachsenen Tier unterscheidet sich das Epithel an der Oberfläche des Ovars deutlich vom übrigen Peritonealepithel.

Zusammenfassung:

Untersucht wurde an Semidünnschnitten, mit dem Elektronenmikroskop und ultracytochemisch das die Oberfläche des Ovars bedeckende Peritonealepithel bei Ratten zwischen dem 1. und 49. postnatalen Lebenstag. Aufgeklärt werden sollte die Bedeutung dieses Epithels für die Entwicklung von Eizellen und Follikeln.

Bei der Geburt ist das Epithel an der Oberfläche des Rattenovars mehrschichtig und enthält Oocyten. Licht- und elektronenmikroskopisch läßt sich zwischen einer oberflächlichen und einer tiefen Zellage unterscheiden. Oberflächlich kommen weite Interzellularräume vor, die gegen das Peritoneallumen durch gap junctions abgeschlossen sind und die mit fortschreitendem

Alter von einem homogenen, elektronendichten Material ausgefüllt werden. In der tiefen Lage sind die Epithelzellen innig miteinander verzahnt und besitzen zahlreiche basale Cytoplasmaausstülpungen. Ferner gehen vom Oberflächenepithel Epithelzapfen aus, die in die Rinde des Ovars reichen und viele, oft in Nestern gelegene Eizellen einschließen.

In allen Epithelzellen kommen pinocytotische Bläschen vor, die in den Zellen der oberflächlichen Schicht reichlicher sind und unter der den Interzellularräumen zugewandten Oberflächen liegen. Ferner weisen alle Epithelzellen Lysosomen auf; im basalen Cytoplasma der untersten Zellschicht treten außerdem dunkle Granula auf, die z.T. saure Phosphatase enthalten. Diese Granula werden bis zum Ende der zweiten Woche zahlreicher und nehmen dann wieder ab. Es wird vermutet, daß ein reger Stoffaustausch zwischen Peritoneallumen, Oberflächenepithel, Interzellularspalten und Tunica albuginea erfolgt und daß neben Resorptions- auch Sekretionsvorgänge eine Rolle spielen. Dem Epithel werden nutritive Aufgaben für Oocyten und Rinde des Ovars zugeschrieben.

Im Laufe der 2. Lebenswoche wird das Oberflächenepithel fast überall einschichtig. Der Epithelabbau setzt ein, sobald die Eizellen aus dem Epithel ausgewandert und in das Rindengebiet des Ovars gelangt sind und zwischen Epithel und Stroma ovarii eine zusammenhängende Tunica albuginea ausgebildet ist. Die Epithelzapfen lösen sich zur Zeit der Umwandlung des Oberflächenepithels auf. Es wird vermutet, daß Zellen des Oberflächenepithels und vor allem der Epithelzapfen zu Granulosazellen der Ovarialfollikel werden.

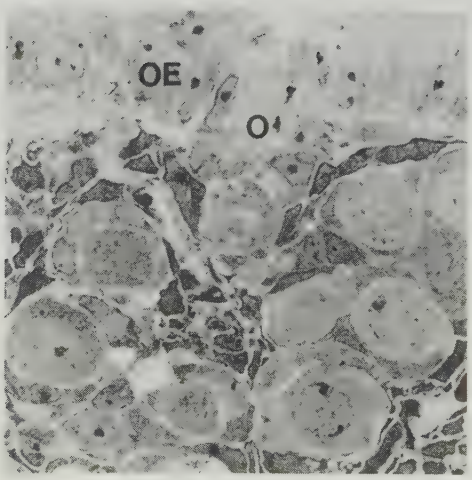

Abb. 1

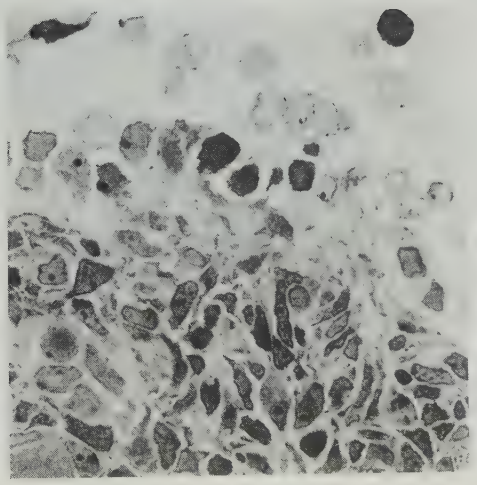

Abb. 2

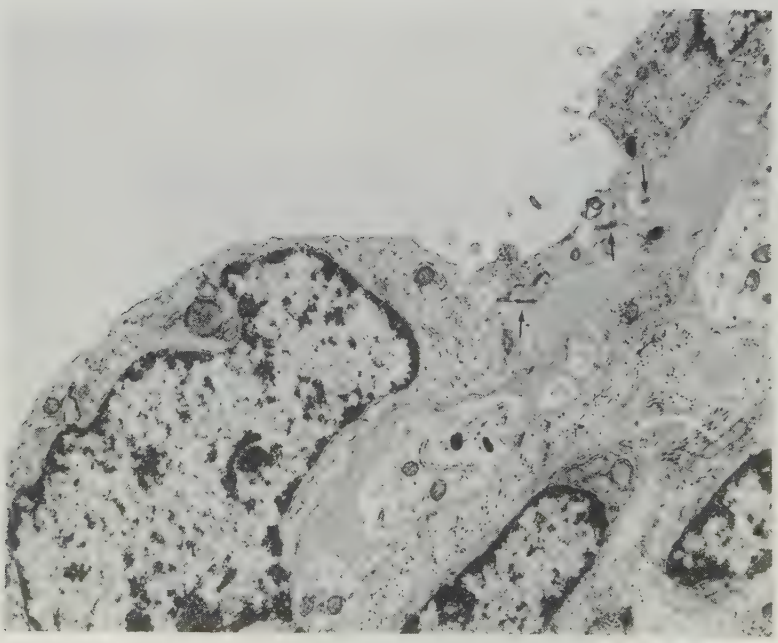

Abb. 3

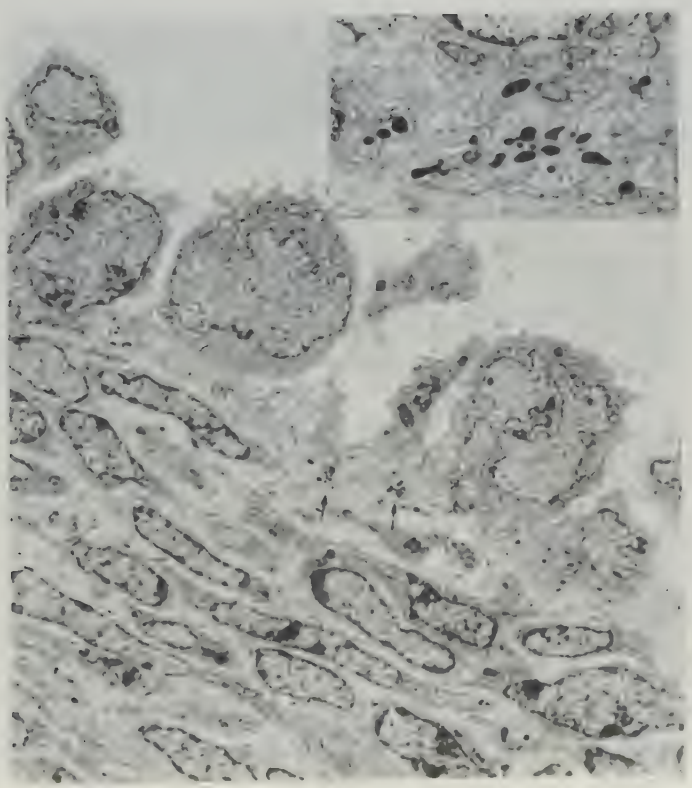

Abb. 4

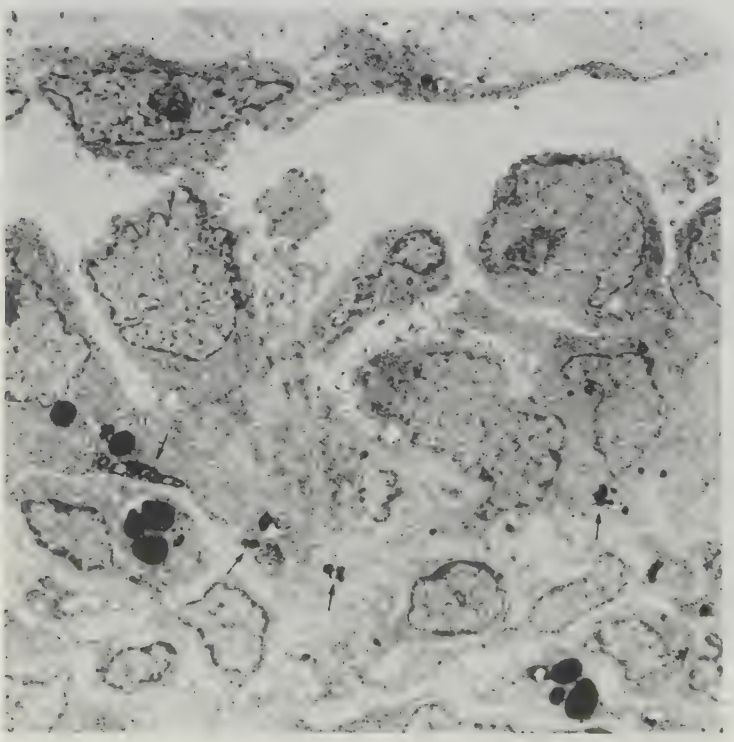

Abb. 5

Abbildungslegenden

Abb. 1 Semidünnschnitt durch die Rinde des Ovars einer 2 Tage alten weiblichen Ratte. Das Oberflächenepithel ist mehrschichtig. Im Epithel und in einem in die Tiefe führenden Zellstrang befinden sich Eizellen. Die Tunica albuginea ist noch nicht durchgehend ausgebildet. Oberflächenepithel = OE; Oocyte = O; Vergr.: 1008

Abb. 2 Semidünnschnitt durch die Rinde des Ovars einer 6 Tage alten weiblichen Ratte. Das Oberflächenepithel besteht aus helleren und dunkleren Zellen. Darüber sind abgestoßene Zellen und Zellreste sichtbar. Vergr.: 1008

Abb. 3 Oberflächenepithel des Ovars einer 14 Tage alten weiblichen Ratte. Die Interzellularräume zwischen den Epithelzellen sind zum Peritoneallumen durch gap junctions (Pfeile) abgeschlossen. Zwischen den Zellen befindet sich eine amorphe elektronendichte Interzellularsubstanz.
Vergr.: 175000

Abb. 4 Oberflächenepithel und Tunica albuginea des Ovars einer 12 Tage alten weiblichen Ratte. Von den Zellen des einschichtigen Oberflächenepithels ragen unregelmäßige Cytoplasmaausstülpungen ins Peritoneallumen. Im basalen Cytoplasma, das kurze Ausläufer in die Tunica albuginea sendet, finden sich Ansammlungen dunkler Granula (Pfeile).
Vergr.: 61250
Inset: Basales Cytoplasma benachbarter Epithelzellen. Die Verzahnung der benachbarten Zellen untereinander ist stark ausgeprägt. Die Zuordnung von quergeschnittenen Cytoplasmaausläufern zu einer be-

stimmten Zelle ist nicht möglich. Im Cytoplasma liegen zahlreiche dunkle Granula.
Vergr.: 14000

Abb. 5 Nachweis der sauren Phosphatase im Oberflächenepithel des Ovars einer 12 Tage alten weiblichen Ratte. Das Reaktionsprodukt (Pfeile) findet sich im basalen Cytoplasma der Epithelzellen.
Vergr.: 43750

Literatur

ALLEN, B.M.: The embryonic development of the ovary and the testis of mammals. Am. J. Anat. 3 (1904) 89-146.

BJERSING, L. and S. CAJANDER: Ovulation and the mechanism of follicle rupture. I. Light microscopic changes in rabbit ovarian follicles prior to induced ovulation. Cell Tiss. Res. 149 (1974 a) 287-300.

- - Ovulation and the mechanism of follicle rupture. II. Scanning electron microscopy of rabbit germinal epithelium prior to induced ovulation. Cell Tiss. Res. 149 (1974 b) 301-312.

- - Ovulation and the mechanism of follicle rupture. III. Transmission electron microscopy of rabbit germinal epithelium prior to induced ovulation. Cell Tiss. Res. 149 (1974 c) 313-327.

- - Ovulation and the mechanism of follicle rupture. V. Ultrastructure of tunica albuginea and theca externa of rabbit Graafian follicles prior to induced ovulation. Cell Tiss. Res. 153 (1974 d) 15-30.

- - Ovulation and role of the ovarian surface epithelium. Experienta, Basel 31 (1975) 605-608.

BRAMBELL, F.W.R.: The development and morphology of the gonads of the mouse. Part I. The morphogenesis of the indifferent gonad and the ovary. Proc. Roy. Soc., London, Ser. B 101 (1927) 391-409.

BYSKOV, A.G.S.: Ultrastructural studies on the preovulatory follicle in the mouse ovary. Z. Zellforsch. 100 (1969) 285-299.

CAJANDER S. and L. BJERSING: Fine structural demonstration of acid phosphatase in rabbit germinal epithelium prior to induced ovulation. Cell Tiss. Res. 164 (1975) 279-289.

- - Further studies of the surface epithelium covering rabbit follicles with special reference to lysosomal alterations. Cell Tiss. Res. 169 (1976) 129-141.

CHIQUOINE, A.D.: Identification, origin and migration of the primordial germ cells. Anat. Rec. 118 (1954) 135-146.

DUBREUIL, G.: Origine et nature des cellules folliculeuses et theca les follicles de Graaf. C.R. Assoc. Anat. (35 Reun.) (1949) 176-182.

ERICSSON, J.L.E. and B.E. TRUMP: Observations on the application to electron microscopy of the lead phosphate technique for the demonstration of acid phosphatase. Histochemie 4 (1965) 470-487.

EVANS, H.M. and O. SWEZY: Ovogenesis and the normal follicular cycle in adult mammalia. Mem. Univ. Calif. 9 (1931) 119-225.

FRANCHI, L.L., A.M. MANDL and S. ZUCKERMAN: The development of the ovary and the process of oogenesis. In: The ovary (Zuckerman, S. ed.). Vol. I, 1-88, Academic Press, New York - London 1962.

GILLMAN, J.: The development of the gonads in man, with a consideration of the role of the fetal endocrines and the histogenesis of ovarian tumors. Contrib. Embryol. Carnegie Inst. 32 (1948) 85-131.

GONDOS, B.: Ultrastructure of the germinal epithelium during oogenesis in the rabbit. J. exp. Zool. 172 (1969) 465-480.

GRÜNWALD, P.: The development of the sex cords in the gonads of man and mammals. Am. J. Anat. 70 (1942) 359-397.

HADJIOLOFF, A.I., V. BOURNEVA and P. MOTTA: Histochemical demonstration of Delta^5-3 Beta-OHD activity in the granulosa cells of ovarian follicles of immature and mature mice correlated with some ultrastructural observations. Z. Zellforsch. 136 (1973) 215-228.

HARGITT, G.T.: The formation of the sex glands and germ cells of mammals. I. The origin of the germ cells in albino rat. J. Morph. 40 (1925) 517-557.

HARRISON, R.J.: The structure of the ovary. In: The ovary (Zuckerman, S. ed.). Vol. I, 143-174, Academic Press, New York - London 1962.

HART, D. Mck., A.H. BAILLIE, K.C. CALMAN and M.M. FERGUSON: Hydroxysteroid dehydrogenase development in mouse adrenal and gonads. J. Anat. 100 (1966) 801-812.

HARTMAN, C.G.: Polynuclear ova and polyovular follicles in the opossum and other mammals, with special reference to the problem of fecundity. Am. J. Anat. 37 (1926) 1-51.

KAYANJA, F.I.B. and F.A. MUTERE: The ovary of the insectivorous bat, Otomops martiensseni. Anat. Anz. 137 (1975) 166-175.

KORFSMEIER, K.H.: Zur Funktion des Oberflächenepithels des Ovars. Verh. Anat. Ges. 73 (im Druck).

LATTA, J.S. and E.S. PEDERSON: The origin of ova and follicle cells from the germinal epithelium of the ovary of the albino rat as demonstrated by selectiv intra-vital staining with india ink. Anat, Rec. 90 (1944) 23-35.

LANGMAN, J.: Medizinische Embryologie. Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. 2. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1972.

LOMBARD, M.N. et D. SCHEIB: Activité enzymatique Delta^5-3 Beta-HSD dans l'ovaire de souris au cours du development. Ann. Histochim. 21 (1976) 115-121.

MOSSMAN, H.W. and K.L. DUKE: Comparative morphology of the mammalian ovary. The University of Wisconsin Press, Madison 1973.

MOTTA, P.: The fine structure of ovarian cortical crypts and cords in mature rabbits. A transmission and scanning electron microscopy study. Acta Anat. 90 (1974) 36-64.

- , D.D. CHERNEY and L.J.A. DIDIO: Scanning and transmission electron microscopy of the ovarian surface in mammals with special reference to ovulation. J. Submicr. Cytol. 3 (1971) 85-100.

ODOR, D.L. and R.J. BLANDAU: Ultrastructural studies on fetal and early postnatal mouse ovaries. I. Histogenesis and organogenesis. Am. J. Anat. 134 (1969) 163-186.

OEHLER, I.E.: Beitrag zur Kenntnis des Ovarialepithels und seiner Beziehung zur Oogenese. Untersuchungen an fetalen und kindlichen Ovarien. Acta Anat. 12 (1951) 1-29.

REYNOLDS, E.S.: The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy. J. Cell Biol. 17 (1963) 208-212.

SCHRÖDER, R.: Die weiblichen Genitalorgane. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen (Begr.: v. Möllendorff, W.). Bd. VII/1, 329-537, Springer-Verlag, Berlin 1930.

SMITH, R.E. and M.G. FARQUHAR: Lysosome function in the regulation of the secretory process in cells of the anterior pituitary gland. J. Cell Biol. 31 (1966) 319-336.

UNSICKER, R.: Über den Feinbau von Markssträngen und Markschläuchen im Ovar juveniler und geschlechtsreifer Schweine (Sus scrofa, L.). Z. Zellforsch. 114 (1971) 344-364.

WATZKA, M.: Weibliche Genitalorgane, das Ovarium. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen (Hrsg.: Bargmann, W.). Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957.

WEAKLY, B.S.: Light and electron microscopy of developing germ cells and follicle cells in the ovary of the golden hamster: twenty-four hours before birth to eight days post partum. J. Anat. 101 (1967) 435-459.

- Differentiation of the surface epithelium of the hamster ovary. An electron microscopy study. J. Anat. 105 (1969) 129-147.

WISCHNITZER, S.: The ultrastructure of the germinal epithelium of the mouse ovary. J. Morph. 117 (1969) 387-400.

WITSCHI, E.: Migration of the germ cells of human embryos from the yolk sac to the primitive gonadal folds. Contrib. Embryol. Carnegie Inst. Washington 32 (1948) 67-97.

ZAMBONI, L.: Comparative studies on the ultrastructure of mammalian oocytes. In: Oogenesis (Biggers, J.D., Schuetz, W.S. eds.). 5-46, University Park Press, Baltimore - Butterworths, London 1972.

An dieser Stelle möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Karl-Hermann Korfsmeier, für die verständnisvolle Anleitung und Unterstützung bei der Anfertigung der vorliegenden Promotionsarbeit danken.
Mein Dank gilt ferner Herrn Prof. Dr. med. Theodor Heinrich Schiebler für die Durchsicht der Arbeit und die Übernahme des Korreferats.

Lebenslauf

Name:	Willibald Beck
geboren:	29.04.1954 als erstes Kind des Werkfahrers Alois Beck und der Hausfrau Theresia Beck, geb. Bauer.
Geburtsort:	Münnerstadt, Kreis Bad Kissingen
Konfession:	röm.-kath.
Familienstand:	verheiratet
Sept. 1960 - Aug. 1964	Volksschule Windheim
Sept. 1964 - Juni 1973	Humanistisches Schönborn-Gymnasium Münnerstadt
Mai/Juni 1973	Reifeprüfung
Okt. 1973	Beginn des Medizinstudiums an der Universität Würzburg
August 1975	Ärztliche Vorprüfung
August 1976	1. Teil der Ärztlichen Prüfung
August 1978	2. Teil der Ärztlichen Prüfung
Okt. 1979	3. Teil der Ärztlichen Prüfung
29. Nov. 1979	Mündliche Prüfung
ab 7. Jan. 1980	Ableistung des Wehrdienstes als Stabsarzt

Willibald Beck